

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Золтралин солофарм, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Золтралин солофарм, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: сертралин.

Золтралин солофарм, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 55,95 мг сертралина гидрохлорида, эквивалентно 50 мг сертралина.

Золтралин солофарм, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 111,9 мг сертралина гидрохлорида, эквивалентно 100 мг сертралина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Золтралин солофарм, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской с одной стороны таблетки.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Золтралин солофарм, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Золтралин солофарм показан для лечения:

- эпизодов большого депрессивного расстройства и профилактики рецидивов эпизодов большого депрессивного расстройства у взрослых с 18 лет;
- панического расстройства с агорафобией или без нее у взрослых с 18 лет;
- обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) у взрослых и у детей в возрасте 6 лет и старше;
- социального тревожного расстройства у взрослых с 18 лет;

- посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у взрослых с 18 лет.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Начальная терапия

Депрессия и ОКР

Лечение сертралином следует начинать с дозы 50 мг/сут.

Панические расстройства, ПТСР и социальное тревожное расстройство

Лечение начинают с дозы 25 мг/сут (таблетку дозировкой 50 мг можно разделить на равные дозы 25 мг). После одной недели приема препарата дозу следует увеличить до 50 мг один раз в сутки. Было показано, что данный режим дозирования снижает частоту возникновения ранних нежелательных реакций, развивающихся на фоне лечения и характерных для панического расстройства.

Подбор дозы

Депрессия, ОКР, паническое расстройство, социальное тревожное расстройство и ПТСР

Пациентам, не отвечающим на лечение в дозе 50 мг, может потребоваться повышение дозы препарата. Коррекцию дозы препарата следует проводить с шагом 50 мг с интервалом не менее одной недели до достижения максимальной дозы, составляющей 200 мг/сут. Учитывая, что период полувыведения сертралина составляет 24 часа, изменение дозы препарата чаще одного раза в неделю не рекомендуется.

Начальный терапевтический эффект может наблюдаться в течение 7 дней. Однако для демонстрации терапевтического ответа обычно требуются более длительные периоды, особенно при ОКР.

Поддерживающая терапия

При длительной терапии дозу препарата следует поддерживать на минимальном эффективном уровне. Впоследствии может потребоваться коррекция дозы в зависимости от терапевтического ответа пациента.

Депрессия

Для профилактики рецидивов эпизодов большого депрессивного расстройства (БДР) также может быть показан длительный курс приема препарата. В большинстве случаев доза, рекомендуемая для профилактики рецидивов БДР, аналогична дозе, назначаемой для лечения острого эпизода. Лечение пациентов с депрессией следует проводить в течение достаточного периода времени (не менее 6 месяцев), чтобы убедиться в отсутствии симптомов заболевания.

Паническое расстройство и ОКР

В случае продолжительного приема препарата при паническом расстройстве и ОКР следует

регулярно оценивать результаты лечения, так как эффективность препарата для профилактики рецидивов такого рода расстройств не доказана.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

В пожилом возрасте препарат следует применять с осторожностью из-за повышенного риска развития гипонатриемии. Препарат применяют в том же диапазоне доз, что и у более молодых людей (см. раздел 4.4.).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы препарата не требуется (см. раздел 4.4.).

Пациенты с печеночной недостаточностью

К применению сертралина у пациентов с заболеваниями печени следует подходить с осторожностью. У пациентов с печеночной недостаточностью следует снизить дозу препарата или уменьшить частоту его приема (см. раздел 4.4.). Сертралин не следует применять для лечения пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, так как клинические данные для этой категории больных отсутствуют (см. раздел 4.4.).

Дети

Дети и подростки с ОКР

Возраст 13–17 лет: начальная доза 50 мг один раз в сутки.

Возраст 6–12 лет: начальная доза 25 мг один раз в сутки (таблетку дозировкой 50 мг можно разделить на равные дозы 25 мг). После одной недели приема препарата дозу можно увеличить до 50 мг один раз в сутки.

В случае необходимости, если ответ на лечение меньше ожидаемого, дозу препарата в дальнейшем можно повышать с шагом 50 мг/сут в течение нескольких недель. Максимальная суточная доза составляет 200 мг. Однако при повышении дозы препарата с 50 мг следует учитывать массу тела, которая у детей, как правило, меньше, чем у взрослых пациентов. Промежуток времени до следующего изменения дозы должен быть не меньше одной недели.

Эффективность препарата для лечения большого депрессивного расстройства у детей не доказана.

Данные о применении у детей младше 6 лет отсутствуют (см. также раздел 4.4.).

Способ применения

Препарат Золтралин солофарм назначают внутрь, один раз в сутки утром или вечером, вне зависимости от приема пищи.

Симптомы отмены при прекращении терапии сертралином

Следует избегать резкой отмены препарата. Если терапию сертралином необходимо прекратить, дозу постепенно снижают в течение как минимум одной или двух недель, чтобы снизить риск развития реакций отмены (см. разделы 4.4. и 4.8.). В случае возникновения непереносимых нежелательных реакций в течение периода снижения дозы или после отмены препарата, следует рассмотреть возможность возобновления терапии в прежней дозе. В дальнейшем врач может возобновить снижение дозы, но с более длительными интервалами.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к сертралину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Назначение сертралина пациентам, получающим необратимые ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) – из-за риска развития серотонинового синдрома с такими симптомами, как тревожное возбуждение, тремор и гипертермия. Сертралин следует назначать не ранее чем через 14 дней после прекращения терапии необратимыми ИМАО. Терапию сертралином необходимо прекратить не позже, чем за 7 дней до начала лечения необратимыми ИМАО (см. раздел 4.5.).
- Одновременное применение с пимозидом (см. раздел 4.5.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Сертралин не следует назначать одновременно с ИМАО, в течение 14 дней до начала приема ИМАО и в течение 14 дней после их отмены.

Следует контролировать концентрацию трициклических антидепрессантов в крови с целью оценки необходимости коррекции дозы.

При одновременном применении сертралина и толбутамида необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови (см. раздел 4.5.).

Следует соблюдать осторожность при применении сертралина у пациентов с органическими заболеваниями головного мозга (в т.ч. задержка умственного развития), выраженным снижением массы тела.

Серотониновый синдром

При применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) описаны случаи развития серотонинового синдрома (СС) и злокачественного нейрорептического синдрома (ЗНС). Риск данных осложнений повышается при одновременном применении СИОЗС с другими серотонинергическими средствами (в том числе амфетаминами, триптанами и опиоидами (например, фентанилом и их аналогами, трамадолом, декстрометорфаном, тапентадолом, мепередином, метадоном,

пентазоцином)), а также препаратами, влияющими на метаболизм серотонина (в том числе ИМАО), антипсихотическими средствами и другими антагонистами дофаминовых рецепторов. Проявлениями СС могут быть изменения психического статуса (в частности, ажитация, галлюцинации, кома), вегетативная лабильность (тахикардия, колебания артериального давления, гипертермия), изменения нейромышечной передачи (гиперрефлексия, нарушение координации движений) и/или нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и диарея). Некоторые проявления СС, в том числе гипертермия, ригидность мышц, вегетативная лабильность с возможными быстрыми колебаниями параметров жизненно важных функций, а также изменения психического статуса, могут напоминать симптоматику, развивающуюся при ЗНС. Необходимо наблюдать пациентов на предмет развития клинических проявлений СС и ЗНС.

Удлинение интервала QTc или тахисистолическая желудочковая аритмия типа «пируэт» (torsade de pointes (TdP))

Во время постмаркетингового применения сертралина сообщалось о случаях удлинения интервала QTc на электрокардиограмме (ЭКГ) и о развитии тахисистолической желудочковой аритмии типа «пируэт» (TdP). Большинство случаев отмечалось у пациентов с факторами риска развития таких состояний. Таким образом, следует соблюдать осторожность при применении сертралина у пациентов с факторами риска удлинения интервала QTc на ЭКГ или развития тахисистолической желудочковой аритмии типа «пируэт» (TdP) (см. раздел 4.5.).

Переход с других СИОЗС, антидепрессантов или антиобсессивных препаратов

Необходимый интервал между отменой одного СИОЗС и началом приема другого подобного препарата не установлен. Необходимо соблюдать осторожность при переходе на сертралин с других СИОЗС, антидепрессантов или антиобсессивных препаратов, особенно длительнодействующих, например, с флуоксетина.

При замене одного ингибитора нейронального захвата серотонина на другой нет необходимости в «периоде отмывания». Однако требуется соблюдать осторожность при изменениях курса лечения.

Прочие серотонинергические препараты, например триптофан, фенфлурамин и 5-НТ-агонисты

Одновременное применение сертралина с другими препаратами с выраженным влиянием на нейротрансмиттерную передачу (такими как амфетамины, триптофан, фенфлурамин, 5-НТ-агонисты или препараты травяной медицины, зверобой продырявленный) следует проводить с осторожностью и, по возможности, избегать, учитывая потенциальное фармакодинамическое взаимодействие.

Суицидальное поведение

Депрессия связана с повышенным риском суицидальных мыслей, склонностью к нанесению себе повреждений и суицидами. Такой риск сохраняется вплоть до устойчивой ремиссии. Учитывая, что улучшения состояния пациента может не наступить в первые несколько недель терапии или дольше, следует осуществлять тщательный контроль пациентов до наступления такого улучшения. Также обычным является повышение риска суицида на начальных этапах выздоровления.

Другие заболевания, по поводу которых может быть назначен сертралин, также могут быть связаны с повышенным риском суицидальных событий. Кроме того, эти заболевания могут сопровождать большое депрессивное расстройство. В связи с этим, следует осуществлять такие же меры предосторожности, как и при лечении большого депрессивного расстройства.

У пациентов с суицидальными наклонностями в анамнезе или пациентов, склонных к суицидальному мышлению, до начала терапии отмечается более высокий риск суицидальных мыслей или попыток суицида. Такие пациенты должны также находиться под тщательным медицинским наблюдением во время терапии.

Всех пациентов, особенно входящих в группы риска, получающих терапию сертралином, следует тщательно наблюдать с целью выявления развития или ухудшения симптомов суицидального поведения. Пациентов, их родственников и опекунов следует предупредить о необходимости контролировать состояние на предмет возникновения или ухудшения депрессии, появления суицидальных мыслей или поведения, а также на предмет любых изменений в поведении, особенно в начале терапии и при любом изменении дозы препарата. Следует также иметь в виду риск суицидальных попыток, особенно у пациентов с депрессией. В связи с этим, с целью уменьшения риска передозировки необходимо принимать минимальную дозу препарата, обеспечивающую достаточный терапевтический эффект.

У пациентов с депрессией и другими психическими расстройствами имеется риск суицидального поведения. Сами по себе эти заболевания являются сильными предрасполагающими факторами такого поведения. Было установлено, что у детей, подростков и молодых людей (в возрасте 18–24 лет) с депрессией или другими психическими нарушениями антидепрессанты (СИОЗС и другие) по сравнению с плацебо повышают риск возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения. Поэтому при применении сертралина или любых других антидепрессантов у детей, подростков и молодых людей (младше 24 лет) следует соотнести риск суицида и пользу от их применения. Кроме того, не было отмечено увеличения риска суицидального поведения

у взрослых пациентов старше 24 лет, а у пациентов в возрасте 65 лет и старше отмечали снижение такого риска.

Сексуальная дисфункция

СИОЗС могут вызывать симптомы сексуальной дисфункции (см. раздел 4.8.). Поступали сообщения о длительной сексуальной дисфункции, симптомы которой сохранялись, несмотря на прекращение приема СИОЗС.

Синдром отмены

При отмене препарата часто возникают симптомы отмены, особенно в случае резкой отмены приема препарата. Симптомы отмены наблюдались у 23 % пациентов, которые прекратили прием сертралина и у 12 % пациентов, которые продолжили прием препарата. Риск проявления этих симптомов зависит от нескольких факторов, включая длительность терапии и дозировку, а также скорость снижения дозы. Наиболее частыми реакциями бывают головокружение, нарушения чувствительности (включая парестезию), нарушения сна (включая бессонницу и глубокий сон), житация или тревога, тошнота и/или рвота, тремор и головная боль. Обычно эти симптомы легкой и средней степени тяжести; тем не менее, в некоторых случаях они могут быть тяжелыми. Обычно эти симптомы возникают в течение первых нескольких дней отмены терапии, но имеются очень редкие сообщения о развитии таких симптомов у пациентов, которые по неосторожности пропустили дозу. Обычно эти проявления не усугубляются и проходят в течение двух недель, за исключением некоторых случаев, когда они могут длиться дольше (2–3 месяца или более). В связи с этим рекомендуется отменять препарат постепенно, снижая дозу в течение нескольких недель или месяцев, в зависимости от состояния пациента.

Акатизия/психомоторное возбуждение

Применение сертралина может быть связано с развитием акатизии, характеризующейся субъективным ощущением дискомфорта или беспокойства и потребностью двигаться, сопровождающейся неспособностью сидеть или стоять на месте спокойно. Чаще всего такие симптомы наблюдаются в первые недели лечения. Увеличение дозы у таких пациентов может нанести вред.

Нарушение функции печени

При необходимости применения сертралина у пациентов с нарушением функции печени следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата или частоты приема. Не следует принимать сертралин у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени.

Нарушение функции почек

Было установлено, что, как и ожидалось, с учетом незначительной почечной экскреции сертралина, коррекции его дозы в зависимости от выраженности почечной недостаточности

не требуется.

Электросудорожная терапия

Возможный успех или риск подобного комбинированного лечения не изучен (клинические данные отсутствуют).

Судороги

Опыта применения сертралина у больных с судорожным синдромом нет, поэтому следует избегать его применения у больных с нестабильной эпилепсией, а больных с контролируемой эпилепсией необходимо тщательно наблюдать во время лечения. При появлении судорог препарат следует отменить.

Активация мании/гипомании

Во время клинических исследований до внедрения сертралина на рынок, гипомания и мания наблюдались примерно у 0,4 % пациентов, получавших сертралин. Случаи активации мании/гипомании описаны также у небольшой части больных с маниакально-депрессивным психозом, получавших другие антидепрессанты или антиобсессивные средства. У пациентов с манией или гипоманией в анамнезе применять сертралин следует с осторожностью. Необходимо тщательное наблюдение врача и следует отменить прием сертралина в случае, если у пациента проявляются любые признаки маниакального состояния.

Шизофрения

У пациентов, страдающих шизофренией, может наблюдаться обострение психотических симптомов.

Патологические кровотечения/кровотечения

Имеются сообщения о развитии кровотечений или кровоизлияний (от экхимозов и пурпуры до жизнеугрожающих кровотечений/кровоизлияний) на фоне применения СИОЗС. Необходимо соблюдать осторожность при назначении СИОЗС в сочетании с препаратами, обладающими установленной способностью к влиянию на функцию тромбоцитов (например, атипичные антипсихотики и фенотиазины, большинство трициклических антидепрессантов, ацетилсалициловая кислота и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)), а также у пациентов с геморрагическими заболеваниями в анамнезе. Кроме того, при применении сертралина с антикоагулянтами непрямого действия рекомендуется контролировать протромбиновое время в начале лечения сертралином и после его отмены.

СИОЗС/СИОЗСН могут увеличивать риск развития послеродового кровотечения (см. разделы 4.6., 4.8.).

Гипонатриемия

Транзиторная гипонатриемия чаще развивается у пожилых пациентов, у пациентов с обезвоживанием или при приеме диуретиков. Данный нежелательный эффект связывают с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона. Сообщалось о случаях снижения содержания натрия в плазме крови ниже 110 ммоль/л. При развитии симптоматической гипонатриемии сертралин следует отменить и назначить адекватную терапию, направленную на коррекцию концентрации натрия в плазме крови. Признаки и симптомы гипонатриемии включают головную боль, нарушение концентрации внимания, нарушение памяти, слабость и неустойчивость, что может приводить к падениям. В более тяжелых случаях могут возникнуть галлюцинации, обморок, судороги, кома, остановка дыхания и летальный исход.

В связи с тем, что имеется четкая взаимосвязь развития депрессии и ОКР, депрессии и панических расстройств, депрессии и ПТСР, депрессии и социальной фобии, при проведении терапии пациентам с ОКР, паническими расстройствами, ПТСР и социальной фобией следует соблюдать те же меры предосторожности, как и при терапии депрессии.

Переломы

На основании данных эпидемиологических исследований было установлено, что при применении ингибиторов обратного захвата серотонина, включая сертралин, повышается риск переломов. Механизм, приводящий к повышению риска, до конца не ясен.

Пожилые пациенты

Профиль нежелательных реакций у пожилых и молодых пациентов не отличается. В пожилом возрасте препарат следует применять с осторожностью из-за повышенного риска развития гипонатриемии.

Сахарный диабет/нарушение контроля концентрации глюкозы в крови

При применении СИОЗС, в том числе сертралина, отмечались случаи обострения сахарного диабета и/или нарушения контроля над уровнем глюкозы (гипергликемия и гипогликемия) у пациентов с или без сахарного диабета. В связи с этим, следует контролировать уровень глюкозы. Особенное внимание требуется пациентам с сахарным диабетом, так как им может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств для приема внутрь и/или инсулина.

Закрытоугольная глаукома

СИОЗС, включая сертралин, влияют на размер зрачка, что приводит к мидриазу. При этом отмечается сужение угла передней камеры глаза, что приводит к повышению внутриглазного давления и развитию закрытоугольной глаукомы, особенно у пациентов с предрасположенностью. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с

закрытоугольной глаукомой или с глаукомой в анамнезе.

Лабораторные методы

У пациентов, принимавших сертралин, отмечали ложноположительные результаты иммунологических тестов мочи на бензодиазепины. Это связано с низкой специфичностью скрининговых тестов. Также ложноположительные результаты могут отмечаться в течение нескольких дней после отмены терапии сертралином. Дополнительные тесты, такие как газовая хроматография и масспектрометрический метод, помогут отличить сертралин от бензодиазепинов.

Грейпфрутовый сок

Не рекомендуется одновременное применение сертралина и грейпфрутового сока.

Вспомогательные вещества

Препарат Золтралин солофарм содержит менее чем 1 ммоль натрия (23 мг) в таблетке, то есть практически не содержит натрия.

Применение у детей и подростков младше 18 лет

Сертралин не следует применять для лечения детей и подростков в возрасте младше 18 лет, за исключением пациентов с ОКР в возрасте 6–17 лет. Суицидальные наклонности (попытки суицида или суицидальные мысли) и враждебность (преимущественно агрессивность, оппозиционное поведение и гнев) чаще наблюдались у пациентов, получающих терапию антидепрессантами, чем у пациентов, получающих плацебо. В случае, если на основании клинической оценки пациента было принято решение проводить терапию, следует тщательно контролировать состояние пациента на предмет симптомов суицидального поведения.

Долгосрочная безопасность в отношении когнитивного, эмоционального, физического и пубертатного созревания у детей и подростков в возрасте от 6 до 16 лет оценивалась в долгосрочном наблюдательном исследовании продолжительностью до 3 лет (см. раздел 5.1.). При долгосрочной терапии пациентов детского возраста врачи должны осуществлять мониторинг на предмет отклонений от нормы в развитии.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказания

Ингибиторы моноаминоксидазы

Необратимые ИМАО (например, селегилин)

Сертралин нельзя применять одновременно с необратимыми ИМАО, такими как селегилин. Сертралин следует назначать не ранее чем через 14 дней после отмены необратимых ИМАО. Следует прекратить прием сертралина как минимум за 7 дней до начала терапии

необратимыми ИМАО (см. раздел 4.3.).

Обратимые селективные ИМАО (мокlobемид)

В связи с риском развития серотонинового синдрома не рекомендуется принимать одновременно обратимые селективные ИМАО, такие как мокlobемид, и сертралин. После применения обратимых ИМАО можно выдерживать более короткий, чем 14 дней, период до начала приема сертралина. Прием сертралина следует прекратить как минимум за 7 дней до начала терапии ИМАО (см. раздел 4.3.).

Обратимые неселективные ИМАО (линезолид)

Антибиотик линезолид представляет собой слабый обратимый неселективный ИМАО. Его не следует применять у пациентов, получающих терапию сертралином (см. раздел 4.3.).

Были отмечены тяжелые нежелательные реакции у пациентов, которые недавно прекратили терапию ИМАО и начали прием сертралина (например, метиленовым синим) или которые недавно отменили прием сертралина и начали терапию ИМАО. Эти реакции включали в себя тремор, миоклонус, диафорез, тошноту, рвоту, «приливы» крови к коже лица, головокружение, гипертермию с симптомами, напоминающими ЗНС, судороги и летальный исход.

Пимозид

Согласно проведенному исследованию при однократном приеме пимозид в низкой дозе (2 мг) совместно с сертралином концентрация пимозид увеличивалась приблизительно на 35 %. Это не было связано с какими-либо изменениями на ЭКГ. Поскольку механизм этого взаимодействия неизвестен, а пимозид отличается узким терапевтическим индексом, одновременный прием пимозид и сертралина противопоказан (см. раздел 4.3.).

Одновременное применение сертралина и следующих препаратов не рекомендуется

Средства, угнетающие ЦНС, и алкоголь

У здоровых людей одновременное применение сертралина в дозе 200 мг ежедневно не потенцировало эффект алкоголя, карбамазепина, галоперидола или фенитоина на когнитивную и психомоторную деятельность. Тем не менее, употребление алкоголя во время лечения сертралином не рекомендуется.

Другие серотонинергические препараты

См. раздел 4.4.

Опиоиды (например, фентанил [применяется во время наркоза или для лечения хронической боли]) и другие серотонинергические препараты (включая серотонинергические антидепрессанты, амфетамины, триптаны) рекомендуется назначать с осторожностью.

Особые меры предосторожности

Препараты, увеличивающие интервал QT

Риск удлинения интервала QTс и (или) развития желудочковых аритмий (например, типа «пируэт») может повышаться при одновременном применении сертралина и других лекарственных препаратов, увеличивающих интервал QTс (например, некоторых антипсихотиков и антибиотиков) (см. разделы 4.4. и 5.1.).

Литий

По данным плацебо-контролируемого исследования с участием здоровых добровольцев, фармакокинетика лития существенно не изменялась при одновременном применении с сертралином. Однако отмечалось усиление тремора (по сравнению с плацебо), что может говорить о возможном фармакодинамическом взаимодействии. При одновременном применении сертралина с препаратами лития следует постоянно наблюдать за пациентами.

Фенитоин

Результаты плацебо-контролируемого исследования у здоровых добровольцев свидетельствуют о том, что длительное применение сертралина в дозе 200 мг в сутки не оказывает клинически значимого ингибирования метаболизма фенитоина. Тем не менее имеются отдельные сообщения о повышении концентрации фенитоина при одновременном применении с сертралином. Поэтому рекомендуется контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови с момента назначения сертралина с соответствующей коррекцией дозы. Кроме того, на фоне терапии фенитоином и известных индукторов CYP3A4 уровень сертралина в плазме крови может снижаться.

Метамизол

Одновременное применение сертралина с метамизолом, являющимся индуктором метаболизирующих ферментов, включая CYP2B6 и CYP3A4, может способствовать снижению концентрации сертралина в плазме крови с потенциальным снижением клинической эффективности препарата. В связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении метамизола и сертралина; при необходимости следует контролировать клинический ответ и/или концентрацию лекарственного препарата.

Триптаны

В ходе пострегистрационного применения препарата были зарегистрированы редкие случаи возникновения слабости, гиперрефлексии, нарушения координации движений, спутанности сознания, тревоги и возбуждения у пациентов, одновременно принимающих сертралин и суматриптан. Симптомы серотонинового синдрома могут также появляться при одновременном применении с другими препаратами этого же класса. При наличии

клинических показаний для одновременного применения сертралина и триптанов рекомендуется соответствующее наблюдение за состоянием пациента (см. раздел 4.4.).

Варфарин

При одновременном применении сертралина в дозе 200 мг в сутки с варфарином отмечалось небольшое, но статистически достоверное увеличение протромбинового времени, что в некоторых случаях может приводить к дисбалансу значений Международного Нормализованного Отношения (МНО). В связи с этим следует тщательно контролировать показатель протромбинового времени в период начала терапии сертралином и в период отмены препарата.

Другие лекарственные взаимодействия (дигоксин, атенолол, циметидин)

Одновременное применение сертралина и циметидина в значительной степени снижает клиренс сертралина. Клиническая значимость этих изменений неизвестна. Сертралин не влиял на β -адреноблокирующее действие атенолола. Лекарственного взаимодействия между сертралином (200 мг в сутки) и дигоксином также не выявлено.

Препараты, влияющие на функцию тромбоцитов

При одновременном применении СИОЗС (включая сертралин) и препаратов, влияющих на функцию тромбоцитов (например, НПВС, ацетилсалициловой кислоты и тиклопидина), или препаратов, которые могут повышать риск кровотечений, может отмечаться повышение риска кровотечений (см. раздел 4.4.).

Мышечные релаксанты

СИОЗС могут снижать активность холинэстеразы в плазме крови, что приводит к увеличению продолжительности действия мышечных релаксантов, например мивакурия или других нервно-мышечных блокаторов, на нервно-мышечную передачу.

Препараты, метаболизируемые цитохромом P450

Сертралин может от легкой до умеренной степени ингибировать изофермент CYP2D6. Установлено, что длительное лечение сертралином в дозе 50 мг в сутки повышает (в среднем на 23–37 %) равновесную концентрацию в плазме крови дезипрамина (маркер активности изофермента CYP2D6). Клинически значимое взаимодействие отмечается также при одновременном применении с лекарственными средствами с узким терапевтическим индексом, в метаболизме которых принимает участие изофермент CYP2D6 (например, трициклические антидепрессанты, типичные антипсихотики и антиаритмические лекарственные средства IC класса, такие как пропafenон и флекаинид). В таких случаях клинически значимое лекарственное взаимодействие особенно часто наблюдается при приеме высоких доз сертралина.

Сертралин клинически значимо не ингибирует изоферменты CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19

и CYP1A2. Это подтверждено исследованиями *in vivo* по изучению взаимодействия с субстратами CYP3A4 (эндогенным кортизолом, карбамазепином, терфенадином, алпразоламом), CYP2C19 (диазепамом) и CYP2C9 (толбутамидом, глибенкламидом и фенитоином). Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что сертралин оказывает незначительное ингибирующее действие на активность CYP1A2 или не оказывает его вовсе.

Прием трех стаканов грейпфрутового сока ежедневно повышает концентрацию сертралина в плазме крови приблизительно на 100 % (по данным перекрестного исследования с участием восьми здоровых японцев). Таким образом, следует избегать одновременного приема сертралина и грейпфрутового сока (см. раздел 4.4.).

Основываясь на исследованиях взаимодействия сертралина и грейпфрутового сока, нельзя исключить, что одновременное применение сертралина и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, ингибиторы протеазы, кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин и нефазодон) может приводить к даже большему повышению экспозиции сертралина. Это также касается умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4 (таких как апрепитант, эритромицин, флуконазол, верапамил и дилтиазем). Таким образом, следует избегать применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 во время терапии сертралином. Невозможно также исключать способность других индукторов изофермента CYP3A4 (например, фенobarбитал, карбамазепин, препараты зверобоя продырявленного, рифампицин) снижать концентрацию сертралина в плазме крови.

У пациентов, медленно метаболизирующих изофермент CYP2C19, отмечается увеличение концентрации сертралина в плазме крови на 50 % выше, чем у пациентов, быстро метаболизирующих этот фермент (см. раздел 5.2.). Нельзя исключить взаимодействие между мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (такими как омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, флуоксетин и флувоксамин) и сертралином.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Контролируемых исследований с участием беременных женщин не проводилось. Однако большое количество данных свидетельствует о том, что прием сертралина не приводит к врожденным порокам развития. Исследования на животных показали возможное влияние сертралина на репродуктивную функцию, вероятно, это влияние связано с материнской токсичностью, вызванной фармакодинамическими эффектами действующего вещества и (или) прямым фармакодинамическим действием препарата на плод.

У некоторых новорожденных, матери которых принимали сертралин во время

беременности, наблюдались симптомы, сходные с реакциями отмены. Этот феномен наблюдался и при приеме других антидепрессантов группы СИОЗС. Не рекомендуется применять сертралин во время беременности, за исключением случаев, когда предполагаемая польза лечения для матери превышает возможный риск для плода.

Данные наблюдений указывают на повышенный (менее чем в 2 раза) риск послеродового кровотечения после применения препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН в течение одного месяца до родов (см. разделы 4.4. и 4.8.).

Необходимо наблюдать за состоянием новорожденных, матери которых продолжали принимать сертралин на поздних сроках беременности (особенно в третьем триместре). У новорожденных, матери которых принимали сертралин на поздних сроках беременности, могут наблюдаться следующие симптомы: респираторный дистресс, цианоз, апноэ, судороги, нестабильность температуры тела, затруднения при кормлении, рвота, гипогликемия, гипертонус, гипотонус, гиперрефлексия, тремор, подергивание мышц, повышенная возбудимость, летаргия, длительный плач, сонливость и трудности засыпания. Эти симптомы могут быть связаны с непосредственными серотонинергическими эффектами или могут являться симптомами отмены препарата. В большинстве случаев данные симптомы начинаются непосредственно или вскоре (в течение 24 часов) после рождения.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что применение СИОЗС при беременности (особенно на поздних сроках) может увеличивать риск персистирующей легочной гипертензии новорожденных (ПЛГН). Так, наблюдаемая частота ПЛГН составила приблизительно 5 случаев на 1000 новорожденных. При этом в общей популяции ПЛГН встречается с частотой 1–2 случая на 1000 беременностей.

Лактация

Согласно опубликованным данным, сертралин и его метаболит N-дезметилсертралин в небольших количествах проникают в грудное молоко. При этом в сыворотке крови ребенка эти вещества не определялись или их концентрации были ничтожно малы. Лишь в одном случае концентрация в сыворотке крови младенца составила около 50 % от сывороточной концентрации у матери (при этом видимого негативного влияния на здоровье ребенка не наблюдалось). В настоящее время нет данных о том, что грудное вскармливание на фоне приема сертралина отрицательно влияет на здоровье ребенка. Тем не менее риск нельзя исключить полностью. В связи с этим применение препарата у кормящих матерей не рекомендуется (за исключением тех случаев, когда польза, по мнению врача, превышает риск).

Фертильность

Данные, полученные в исследованиях на животных, свидетельствуют, что сертралин не влияет на показатели фертильности.

Согласно описанным клиническим случаям, прием некоторых СИОЗС оказывает влияние на качество спермы, но этот эффект обратим. До настоящего времени не наблюдалось никакого влияния сертралина на фертильность человека.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Клинические фармакологические исследования показали, что сертралин не влияет на психомоторные функции. Однако пациентов следует предостеречь о том, что психотропные препараты могут негативно влиять на психические или физические реакции, необходимые для выполнения потенциально опасных задач, таких как управление транспортными средствами или работа с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частой нежелательной реакцией является тошнота. При лечении социального тревожного расстройства отмечали нарушение сексуальной функции (нарушение эякуляции) у мужчин в 14 % случаев при применении сертралина, по сравнению с 0 % на фоне применения плацебо. Данные нежелательные реакции зависят от дозы и обычно проходят при продолжении терапии.

При применении препарата возможно повышение артериального давления.

Профиль нежелательных реакций, наиболее часто наблюдавшийся в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с ОКР, паническим расстройством, ПТСР и социальным тревожным расстройством, не отличается от таковых в клинических исследованиях у пациентов с депрессией.

В таблице 1 представлена информация о нежелательных реакциях, наблюдавшихся при применении сертралина, на основании данных, полученных во время постмаркетинговых (частота неизвестна) и плацебо-контролируемых клинических исследований (исследования проводили с участием 2542 пациентов, получающих сертралин, и 2145 пациентов, получающих плацебо). Данные исследования проводились у пациентов с депрессией, ОКР, паническим расстройством, ПТСР и социальным тревожным расстройством.

Некоторые нежелательные реакции, перечисленные в таблице 1 при продолжении терапии, могут уменьшаться по интенсивности и частоте и в целом не приводят к прекращению терапии.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции

Частота нежелательных реакций в плацебо-контролируемых клинических исследованиях при депрессии, ОКР, паническом расстройстве, ПТСР и социальном тревожном расстройстве. Сводный анализ и опыт постмаркетингового применения.

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии		Инфекции верхних дыхательных путей, фарингит, ринит	Гастроэнтерит, средний отит	Дивертикулит [§]	
Доброкачественные, злокачественные и не уточненные новообразования (включая кисты и полипы)			Новообразования		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				Лимфаденопатия, тромбоцитопения* [§] , лейкопения* [§]	
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность*, сезонная аллергия*	Анафилактические реакции*	

Системно- органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота
					неизвестна
Эндокринные нарушения			Гипотиреоз*	Гиперпро- лактине- мия*§, не- адекватная секреция ан- тидиуретиче- ского гор- мона*§	
Нарушения ме- таболизма и пи- тания		Снижение аппетита, по- вышение ап- петита*		Гиперхолесте- ринемия, са- харный диа- бет*, гипогли- кемия*, ги- перглике- мия*§, гипо- натриемия*§	
Психические нарушения	Бессон- ница	Тревога*, де- прессивные симптомы*, ажитация*, снижение ли- бидо*, повы- шенная воз- будимость, деперсонали- зация, ноч- ные кош- мары, скре- жет зубами во сне*	Суицидальные мысли/поведе- ние, психотиче- ские нарушения*, нарушение мыш- ления, апатия*, галлюцинации*, агрессия*, эйфо- рия*, паранойя	Конверсион- ное расстрой- ство*§, паро- нирия*§ (бо- лезненные сновидения), лекарствен- ная зависи- мость, хожд- ение во сне, преждевре- менная эяку- ляция	

Системно- органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нерв- ной системы	Голо- вокру- жение, голов- ная боль*, сонли- вость	Тремор, нарушение двигательной функции (включая экстрапира- мидные рас- стройства, такие как ги- перкинез, ги- пертонус, дистония, скрежет зу- бами или нарушение походки), па- рестезия*, гипертонус*, нарушение внимания, дисгевзия	Амнезия, гипе- стезия*, непроиз- вольные мышеч- ные сокраще- ния*, обморок*, гиперкинезии*, мигрень*, судо- роги*, постураль- ное головокруже- ние, нарушение координации, нарушения речи	Кома*, ака- тизия (см. раздел 4.4.), дискинезия, гипересте- зия, церебро- васкулярный спазм (вклю- чая обрати- мую вазоко- нстрикцию сосудов го- ловного мозга и син- дром Колла- Флеминга)*§, психомотор- ное возбуж- дение (см. раздел 4.4.)*§, сен- сорные нару- шения, хо- реоатетоз§, также сооб- щалось о раз- витии при- знаков и симптомов, связанных с	

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
				серотониновым синдромом* или злокачественным нейролептическим синдромом: ажитация, нарушение сознания, диафорез, диарея, лихорадка, артериальная гипертензия, ригидность мышц, тахикардия [§] . В некоторых случаях данные симптомы связаны с одновременным применением серотонинергических препаратов.	
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушение зрения*	Мидриаз*	Скотомы, глаукома, диплопия	Макулопатия

Системно- органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
				плопия, фо- тофобия, кровоизлия- ние в перед- нюю камеру глаза*§, раз- ный размер зрачков*§, нарушение зрения§, рас- стройства слезного ап- парата	
Нарушения со стороны органа слуха и лаби- ринта		Звон в ушах*	Боль в ушах		
Нарушения со стороны сердца		Ощущение сердцебие- ния*	Тахикардия*, за- болевания сердца	Инфаркт миокарда*§, развитие по- лиморфной желудочко- вой тахикар- дии типа «пируэт» (torsade de pointes)*§ (см. разделы 4.4., 4.5. и 5.1.), бради-	

Системно- органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
				кардия, удли- нение интер- вала QTc* (см. разделы 4.4., 4.5. и 5.1.)	
Нарушения со стороны сосу- дов		«Приливы»*	Патологическое кровотечение (например, желу- дочно-кишечное кровотечение)*, артериальная ги- пертензия*, гипе- ремия, гемату- рия*	Перифериче- ская ишемия	
Нарушения со стороны дыха- тельной си- стемы, органов грудной клетки и средостения		Зевота*	Одышка, носовое кровотечение*, бронхоспазм*	Гипервенти- ляция, интер- стициальное заболевание легких*§, эозинофиль- ная пневмо- ния*§, ларин- госпазм, дис- фония, стридор*§, гипо- вентиляция, икота	
Желудочно-ки- шечные нару- шения	Тош- нота, диарея,	Диспепсия, запор*, боль в животе*,	Мелена, пораже- ние зубов, эзофа-	Язвенное по- ражение сли-	Микроско- пический колит*

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
	сухость слизистой оболочки полости рта	рвота*, метеоризм	гит, глоссит, геморрой, повышенное слюноотделение, дисфагия, отрывжка, поражение языка	зистой оболочки полости рта, панкреатит*§, кровь в стуле, язвенное поражение языка, стоматит	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				Нарушение функции печени, серьезные нарушения функции печени (включая гепатит, желтуху, печеночную недостаточность)	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Повышенное потоотделение, сыпь*	Периорбитальный отек*, крапивница*, алоpecia*, кожный зуд*, пурпура*, дерматит, сухость кожи, отек лица, холодный пот	Редкие сообщения о тяжелых кожных нежелательных реакциях (ТКНР): например, синдром Стивенса-	

Системно- органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
				Джонсона* и эпидермаль- ный некро- лиз*§, кож- ная реак- ция*§, реак- ция фотосен- сибилизаци- и§, ангио- невротиче- ский отек, нарушение текстуры во- лос, измене- ние запаха кожи, бул- лезный дер- матит, фол- ликулярная сыпь	
Нарушения со стороны мы- шечной, скелет- ной и соедини- тельной ткани		Боль в спине, артралгия*, миалгия	Остеоартрит, мы- шечные судоро- ги, мышечные спазмы*, мышеч- ная слабость	Рабдомио- лиз*§, нару- шения со сто- роны кост- ной ткани	Тризм*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Учащенное моче- испускание, нарушение моче- испускания, за- держка мочи, не- держание мочи*,	Задержка мо- чеиспуска- ния*, олигу- рия	

Системно- органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
			полиурия, нокту- рия		
Нарушения со стороны репро- дуктивной си- стемы и молоч- ных желез	Нару- шение эякуля- ции	Нарушение менструаль- ного цикла*, эректильная дисфункция	Половая дис- функция (см. раз- дел 4.4.), менор- рагия, вагиналь- ное кровотеche- ние, нарушение половой функции у женщин (см. раздел 4.4.)	Галакторея*, атрофиче- ский вульво- вагинит, вы- деления из половых ор- ганов, бала- нопостит*§, гинекома- стия*, приа- пизм*	Послеродо- вое крово- течение*†
Общие наруше- ния и реакции в месте введения	Повы- шенная утом- ляе- мость*	Недомога- ние*, боль в груди*, асте- ния*, пирек- сия*	Периферический отек*, озноб, нарушение по- ходки*, жажда	Грыжа, сни- жение пере- носимости лекарствен- ного препа- рата	
Лабораторные и инструменталь- ные данные		Повышение массы тела*	Повышение ак- тивности алани- наминотрансфе- разы*, повыше- ние активности аспартатамино- трансферазы*, снижение массы тела*	Повышенное содержание холестерина в крови*, от- клонения от нормы лабо- раторных по- казателей, нарушение свойств се- менной жид-	

Системно- органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
				кости, нару- шение функ- ции тромбоци- тов*§	
Травмы, инток- сикации и осложнения процедур		Травмы			
Хирургические и медицинские процедуры				Вазодилата- ция	

* НР, выявленные в постмаркетинговом периоде.

§ Частота возникновения НР представлена верхним пороговым значением, рассчитанным при 95 %-ном доверительном интервале с использованием «правила 3-х» (правила нахождения неизвестного члена пропорции).

† Это явление было зарегистрировано в рамках терапевтического класса СИОЗС/СИОЗСН (см. разделы 4.4. и 4.6.).

Описание отдельных нежелательных реакций

Класс-эффекты

Согласно эпидемиологическим исследованиям, проводившимся преимущественно с участием пациентов в возрасте 50 лет и старше, отмечался повышенный риск переломов костей у пациентов, принимавших СИОЗС и трициклические антидепрессанты. Механизм данного нежелательного эффекта неизвестен.

Синдром отмены

Прекращение лечения сертралином (в особенности резкое) часто приводит к развитию синдрома отмены. Наиболее часто сообщается о головокружении, нарушении чувствительности (включая парестезии), нарушениях сна (включая бессонницу и яркие сны), ажитации или психомоторном возбуждении, тошноте и/или рвоте, треморе и головной боли. В целом, эти реакции носят легкий, умеренный и ограниченный характер. Тем не менее, у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми и длительно сохраняться. В связи с этим в случае, если пациент не нуждается в продолжении лечения сертралином, следует проводить

постепенную отмену препарата путем плавного снижения дозы (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Прочие особые популяции

Пожилые пациенты

Применение СИОЗС или СИОЗН, в том числе сертралина, в некоторых случаях было связано с развитием тяжелой гипонатриемии у пожилых пациентов, для которых может быть характерен повышенный риск развития такого осложнения (см. раздел 4.4.).

Дети

Более чем у 600 пациентов детского возраста, получавших терапию сертралином, общий профиль побочных реакций был в целом схожим с профилем безопасности у взрослых пациентов. В контролируемых исследованиях (с участием 281 пациента, получавшего сертралин) отмечались следующие нежелательные реакции.

Очень часто ($\geq 1/10$)	головная боль (22 %), бессонница (21 %), диарея (11 %), тошнота (15 %)
Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	боль в грудной клетке, мания, пирексия, рвота, анорексия, аффективная лабильность, агрессивное поведение, ажитация, повышенная возбудимость, нарушение внимания, головокружение, гиперкинезия, мигрень, сонливость, тремор, нарушение зрения, сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия, кошмарные сновидения, повышенная утомляемость, недержание мочи, сыпь, акне, носовое кровотечение, метеоризм
Нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$)	удлинение интервала QT на ЭКГ (см. разделы 4.4., 4.5. и 5.1.), попытки суицида, судороги, экстрапирамидные расстройства, парестезия, депрессивные симптомы, галлюцинации, пурпура, гипервентиляция, анемия, нарушение функции печени, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), цистит, простой герпес, отит, боль в ушах, боль в глазных яблоках, мириаз, недомогание, гематурия, пустулезная сыпь, ринит, травмы, снижение массы тела, непроизвольные сокращения мышц, нетипичные сновидения, апатия, альбуминурия, поллакиурия, полиурия, боль в груди, нарушение менструального цикла, алопеция, дерматит, поражение кожи, изменение запаха кожи, крапивница, скрежет зубами во сне (бруксизм), «приливы» крови к коже лица
Неизвестно (частоту)	энурез

невозможно определить на основании имеющихся данных	
---	--

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Тел.: +7 800 550 99 03

pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Токсичность

Степень безопасности сертралина зависит от популяции пациентов и (или) одновременно принимаемого лекарственного средства. Были зарегистрированы случаи летального исхода, связанные с передозировкой сертралина, при приеме препарата отдельно или в сочетании с другими лекарственными средствами и (или) алкоголем. В связи с этим необходимо проводить интенсивную терапию при любой передозировке сертралином.

Симптомы

Симптомы передозировки включают нежелательные реакции, опосредованные серотонином, такие как сонливость, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (например, тошнота и рвота), тахикардия, тремор, тревожное возбуждение и головокружение. В некоторых случаях отмечали развитие комы.

Передозировка может вызвать серотониновый синдром с удлинением интервала QTc, развитием полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», поэтому в случае передозировки сертралина рекомендуется наблюдать за показателями ЭКГ (см. разделы 4.4, 4.5. и 5.1.).

Лечение

Специфический антидот для сертралина отсутствует. Рекомендуется установить и поддерживать проходимость дыхательных путей и, при необходимости, обеспечивать соответствующий уровень оксигенации и функции внешнего дыхания. Введение активированного угля вместе со слабительным может быть более эффективным, чем промывание желудка, поэтому следует учитывать возможность его применения при лечении передозировки. Вызывать рвоту не рекомендуется. Рекомендуется контролировать основные показатели работы сердца (например, ЭКГ) и другие основные показатели жизнедеятельности, а также проводить общую симптоматическую и поддерживающую терапию. У сертралина большой объем распределения, в связи с этим форсированный диурез, проведение диализа, гемоперфузии или переливание крови может оказаться безрезультатным.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики; антидепрессанты; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Код АТХ: N06AB06.

Механизм действия

Сертралин является мощным селективным ингибитором обратного захвата серотонина (5-НТ) в нейронах *in vitro*, что приводит к усилению психологических эффектов 5-НТ у животных. Он оказывает лишь очень слабое влияние на обратный захват норадреналина и дофамина нейронами. В клинических дозах сертралин блокирует захват серотонина тромбоцитами человека. Препарат не оказывает стимулирующего, седативного и антихолинергического действия, а также не проявляет кардиотоксического действия в исследованиях у животных. В контролируемых исследованиях у здоровых добровольцев сертралин не оказывал седативного действия и не влиял на психомоторную активность. В соответствии с селективным ингибированием обратного захвата 5-НТ сертралин не влияет на катехоламинергическую активность. Сертралин не обладает аффинностью к мускариновым (холинергическим), серотонинергическим, дофаминергическим, адренергическим, гистаминергическим, ГАМК-ергическим и бензодиазепиновым рецепторам. Длительное применение сертралина у животных сопровождалось снижением активности норадреналиновых рецепторов головного мозга, что также наблюдается и при использовании других клинически эффективных антидепрессивных и антиобсессивных препаратов.

Сертралин не вызывает развития лекарственной зависимости. В плацебо-контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании сравнительного аддиктогенного потенциала сертралина, алпразолама и d-амфетамина у человека сертралин не оказывал положительного субъективного действия, свидетельствующего об аддиктивном потенциале. Напротив, пациенты оценили как алпразолам, так и d-амфетамин значительно выше, чем плацебо, по таким показателям, как благоприятное отношение к препарату, эйфория и аддиктивный потенциал. Сертралин не оказывал ни стимулирующего, ни тревожного действия, характерного для приема d-амфетамина, или седативного действия и психомоторного нарушения, характерного для приема алпразолама. Сертралин не выступает в качестве положительного подкрепляющего стимула у макак-резусов, наученных самостоятельно принимать кокаин, а также не замещает в качестве дифференциального стимула ни d-амфетамин, ни пентобарбитал у макак-резусов.

Клиническая эффективность и безопасность

Большое депрессивное расстройство

Было проведено исследование при участии амбулаторных пациентов с депрессией, которые ответили на лечение сертралином в дозе 50–200 мг/сут к концу начальной 8-недельной открытой фазы лечения. Эти пациенты (N = 295) были рандомизированы для продолжения лечения сертралином в дозе 50–200 мг/сут или плацебо в течение 44 недель в двойном слепом режиме. У пациентов, принимавших сертралин, наблюдалась статистически более значимая низкая частота рецидивов, чем у пациентов, принимавших плацебо. Средняя доза препарата у пациентов, завершивших курс лечения, составляла 70 мг/сут. Доля пациентов, ответивших на лечение (ответом на лечение считалось отсутствие рецидива), составила 83,4 % в группе сертралина и 60,8 % в группе плацебо.

Посттравматическое стрессовое расстройство

Объединенные данные из 3 исследований по изучению ПТСР в общей популяции показали, что у мужчин частота ответа на лечение ниже, чем у женщин. В двух исследованиях в общей популяции, в которых были получены положительные результаты, частота развития эффекта на лечение у мужчин и женщин в группах сертралина и плацебо была сопоставимой (женщины: 57,2 % в сравнении с 34,5 %; мужчины: 53,9 % в сравнении с 38,2 %). В объединенную общую популяцию исследований были включены 184 мужчины и 430 женщин. Поэтому результаты лечения у женщин являются более надежными, а у мужчин наблюдалась зависимость между результатами лечения и характеристиками на исходном уровне (большая частота случаев злоупотребления препаратом, большая длительность заболевания, причина травмы и др.), которые коррелировали со снижением эффективности терапии.

Электрофизиология сердца

В специальном хорошо спланированном исследовании интервала QTc, выполненном с использованием сверхтерапевтических доз в условиях равновесного состояния у здоровых добровольцев (получавших 400 мг/сутки, что в два раза превышает рекомендуемую суточную дозу), верхняя граница 2-стороннего 90 % ДИ для соответствующего по времени рассчитанного по методу наименьших квадратов среднего различия значений QTcF между сертралином и плацебо (11,666 мс) оказалось больше, чем предустановленный порог 10 с, во временной точке 4 часа после приема дозы. Анализ уровня воздействия и ответа указал на наличие незначительной положительной взаимосвязи между длительностью QTcF и концентрацией сертралина в плазме крови (0,036 мс/(нг/мл); $p < 0,0001$). Исходя из модели воздействия, порог для клинически значимого удлинения QTcF (то есть для прогнозируемого 90 % ДИ, превышающего 10 мс), по меньшей мере, в 2,6 раза превышает среднюю $C_{\max}$ (86 нг/мл) после самой высокой рекомендуемой дозы сертралина (200 мг/сут) (см. разделы 4.4., 4.5., 4.8. и 4.9.).

Пациенты детского возраста с ОКР

Безопасность и эффективность сертралина (в дозе 50–200 мг/сут) изучали при лечении амбулаторных пациентов детского возраста (от 6 до 12 лет) и подростков (в возрасте от 13 до 17 лет) с ОКР без проявлений депрессии. После завершения однонедельного простого слепого вводного периода приема плацебо пациенты были рандомизированы для получения сертралина или плацебо в вариабельной дозе в течение 12 недель. Для детей в возрасте от 6 до 12 лет начальная доза препарата составляла 25 мг. У пациентов, рандомизированных в группу сертралина, отмечалось значительно более выраженное улучшение состояния по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, о чем свидетельствовали показатели оценки по Обсессивно-компульсивной шкале Йеля-Брауна (Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale – CY-BOCS) ($p = 0,005$), Общей обсессивно-компульсивной шкале Национального института психического здоровья (National Institute of Mental Health – NIMH) ($p = 0,019$) и подшкале для оценки улучшения Шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression – CGI) ($p = 0,002$). Кроме того, в группе сертралина отмечалась тенденция к более выраженному улучшению, чем в группе плацебо, при оценке по подшкале для оценки степени тяжести шкалы CGI ($p = 0,089$). В группе плацебо среднее значение показателя по шкале CY-BOCS на исходном уровне составляло $22,25 \pm 6,15$, а изменение этого показателя от исходного значения – $-3,4 \pm 0,82$, а в группе сертралина значения этих показателей составляли $23,36 \pm 4,56$ и $-6,8 \pm 0,87$ соответственно. По данным ретроспективного анализа, доля пациентов, ответивших на лечение, составляла 53 % в группе сертралина в сравнении с 37 % в группе

плацебо ($p = 0,03$). Ответом на лечение считалось снижение значения показателя по шкале CY-BOCS, основного показателя эффективности, как минимум на 25 % в конечной точке по сравнению со значением на исходном уровне.

Долгосрочные клинические исследования по оценке эффективности у пациентов детского возраста не проводились.

Дети

Данные о применении препарата у детей младше 6 лет отсутствуют.

Пострегистрационное исследование безопасности SPRITES

Было проведено наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности с участием 941 пациента в возрасте от 6 до 16 лет для оценки долгосрочной безопасности лечения сертралином (в сочетании с психотерапией или без нее) по сравнению с психотерапией в отношении когнитивного, эмоционального, физического и пубертатного созревания продолжительностью до 3 лет. Это исследование также проводилось в условиях клинической практики у детей и подростков с первичным диагнозом ОКР, депрессии или других тревожных расстройств, и в нем оценивались когнитивная функция [оценка по тесту соединения цифр и букв (часть В) и метакогнитивному индексу из Опросника для оценки функций программирования и контроля у детей (Behaviour Rating Inventory of Executive Function – BRIEF), контроль поведения/эмоций (оценка по индексу контроля поведения из опросника BRIEF) и физическое/пубертатное созревание (оценка по стандартизованному индексу роста/массы тела/индексу массы тела (ИМТ) и шкале Таннера)]. Сертралин одобрен для применения у пациентов детского возраста только для детей в возрасте 6 лет и старше с ОКР (см. раздел 4.1.).

Стандартизация по каждому основному критерию эффективности на основании нормальных значений для пола и возраста показала, что общие результаты соответствовали нормальному развитию. Статистически значимых различий по основным критериям эффективности, за исключением массы тела, не было. Статистически значимое изменение для стандартизованной массы тела наблюдалось по результатам сравнительных анализов, однако выраженность изменения массы тела была небольшой [среднее (СО) изменение стандартизованных z-показателей $< 0,5$ СО]. Масса тела увеличивалась в зависимости от дозы препарата.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При ежедневном пероральном приеме в дозе от 50 до 200 мг один раз в сутки в течение 14 дней максимальная концентрация сертралина в плазме крови человека достигалась приблизительно через 4,5–8,4 часа после приема.

Прием пищи несущественно влияет на биодоступность сертралина в таблетках.

Распределение

Приблизительно 98 % сертралина связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация

Сертралин подвергается активному пресистемному метаболизму в печени.

Клинические данные и данные исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что сертралин метаболизируется несколькими путями, в том числе с участием изоферментов CYP3A4, CYP2C19 (см. раздел 4.5.) и CYP2B6. В условиях *in vitro* сертралин и его основной метаболит – дезметилсертралин – также являются субстратами р-гликопротеина.

Элиминация

Средний период полувыведения сертралина составляет около 26 часов (диапазон от 22 до 36 часов). В соответствии с показателями терминального периода полувыведения наблюдается приблизительно удвоенная кумуляция препарата до достижения равновесной концентрации, которая достигается через одну неделю приема препарата в режиме один раз в сутки. Период полувыведения N-дезметилсертралина колеблется в диапазоне от 62 до 104 часов. Сертралин и N-дезметилсертралин активно метаболизируются в организме человека, а конечные метаболиты выводятся с калом и мочой в равном количестве. Только незначительная часть сертралина (< 0,2 %) выводится с мочой в неизмененном виде.

Линейность/нелинейность

В диапазоне доз от 50 до 200 мг фармакокинетика сертралина пропорциональна принятой дозе препарата.

Особые группы пациентов

Дети

Пациенты детского возраста с обсессивно-компульсивным расстройством

Фармакокинетику сертралина изучали в группе из 29 пациентов в возрасте от 6 до 12 лет и 32 подростков в возрасте от 13 до 17 лет. Начальную дозу препарата, которая составляла 25 или 50 мг в сутки, в течение 32 дней постепенно (с шагом 25 или 50 мг соответственно) повышали до 200 мг/сут. Эти режимы приема препарата (с шагом 25 мг и 50 мг) переносились одинаково хорошо. При приеме препарата в дозе 200 мг концентрация сертралина в плазме крови в равновесном состоянии в группе пациентов 6–12 лет была приблизительно на 35 % выше, чем в группе пациентов 13–17 лет, и на 21 % выше, чем у взрослых в группе сравнения. Статистически значимых различий между мальчиками и девочками по величине клиренса препарата не отмечалось. Таким образом, при применении препарата у детей рекомендуется начинать лечение с низкой дозы и повышать ее с шагом 25 мг, особенно у детей с низкой массой тела. У подростков можно использовать те же дозы,

что и для взрослых.

Подростки и лица пожилого возраста

Фармакокинетический профиль как у подростков, так и у пациентов пожилого возраста существенно не отличается от такового у взрослых пациентов в возрасте от 18 до 65 лет.

Печеночная недостаточность

У пациентов с поражением печени увеличивается период полувыведения сертралина и в 3 раза возрастает значение AUC (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Почечная недостаточность

У пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции почек существенного накопления сертралина не наблюдалось.

Фармакогеномика

У пациентов с низкой метаболизирующей активностью ферментов CYP2C19 концентрация сертралина в плазме крови была примерно на 50 % выше, чем у пациентов с высокой метаболизирующей активностью. Клиническое значение этих данных не определено. Дозу препарата необходимо подбирать с учетом клинического ответа на лечение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Кальция гидрофосфата дигидрат

Натрия крахмала гликолят

Гидроксипропилцеллюлоза

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Титана диоксид (E171)

Гипромеллоза 2910 (гидроксипропилметилцеллюлоза), 5 мПа·с

Гипромеллоза 2910 (гидроксипропилметилцеллюлоза), 3 мПа·с

Полиэтиленгликоль (макрогол) 400

Полисорбат 80

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки ПВХ или из пленки комбинированного материала ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28, 30, 60 или 90 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный крышкой из полиэтилена низкой плотности, содержащей силикагель.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 блистеров или по 1 флакону вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Гротекс»

195279, г. Санкт-Петербург, Индустриальный проспект, д. 71, корп. 2, лит. А

Тел.: +7 812 385 47 87

Факс: +7 812 385 47 88

grtx@grotexmed.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Гротекс»

195279, г. Санкт-Петербург, Индустриальный проспект, д. 71, корп. 2, лит. А

Тел.: +7 800 700 04 73

ccc@grotexmed.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Золтралин солофарм доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.